Synthese substituierter Imidazole

Habilitationsschrift

einer

hohen philosophischen Fakultät der Landes-Universität Rostock

zur

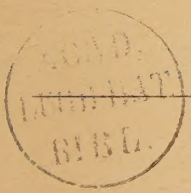
Erlangung der venia docendi

vorgelegt von

Dr. phil. Franz Kunckell

aus

Heiligenstadt



Rostock

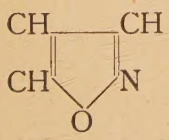
Carl Hinstorffs Buchdruckerei.

1902.

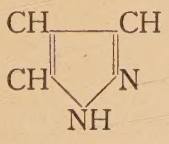
Ref.: Herr Prof. Dr. Michaelis.

Einleitung.

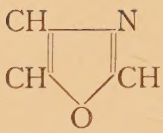
Auf Vorschlag von A. Hantzsch bezeichnet man alle diejenigen stickstoffhaltigen Verbindungen vom Typus des Pyridins, in denen eine Doppel-Methingruppe $(CH)_2$ des Pyridinringes durch ein zweiwertiges Element oder Radikal ersetzt ist, mit dem Namen „Azole". Demnach muss der Azolkern neben Kohlenstoff wenigstens noch zwei andere Atome enthalten. Da das fremdartige Element oder Radikal eine dem Stickstoffatom benachbarte und andernfalls eine nicht mit dem Stickstoffatom in Verbindung stehende Doppel-Methingruppe vertritt, teilen wir diese Isomeren in „Isazole" und „echte Azole" ein. Zur ersten Gruppe gehören die Isoxazole und Isimidazole oder Pyrazole, während zu den Azolen die Oxazole, Thiazole, Selenazole und Imidazole (oder Glyoxaline) gerechnet werden.



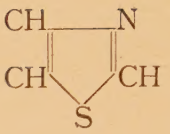
Isoxazole



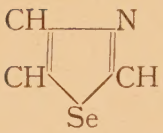
Pyrazole



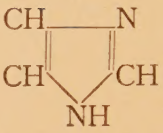
Oxazole



Thiazole



Selenazole

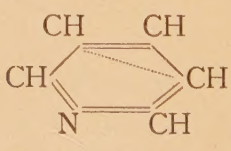


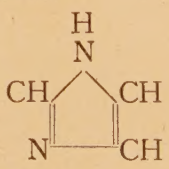
Imidazole (Glyoxaline)

Die Pyrazole und Imidazole bezeichnet man, da sie zwei Stickstoffatome im Ring enthalten, auch mit dem Collektivnamen „Diazole", und zwar das Pyrazol als Ortho- und das Imidazol als Meta-Diazol.

Bei weitem am meisten sind die Pyrazole untersucht. Sie ähneln in ihrem chemischen Verhalten den Imidazolen sehr; ausgezeichnet sind beide durch ihre Beständigkeit, die auf die allgemeine Regel zurückzuführen ist, dass ein Ring an Beständigkeit gewinnt, wenn ein Kohlenstoffglied desselben durch Stickstoff ersetzt wird.[1]

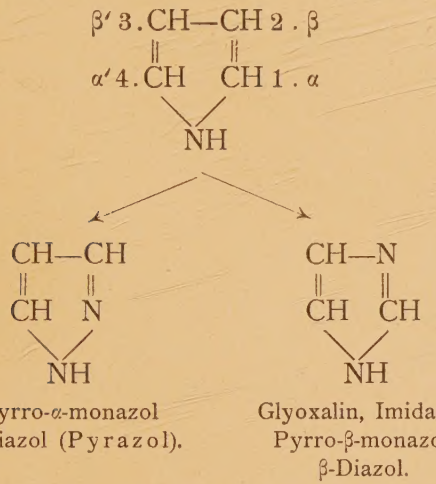
Ein Imidazol entsteht nach obiger Angabe aus Pyridin durch Ersatz zweier dem Stickstoffatom nicht benachbarten Methingruppen durch die Imidgruppe oder durch Eintritt eines Stickstoffatoms für eine der Imidgruppe nicht benachbarten Methingruppe des Pyrrols nach folgendem Schema:





[1]) E. Fischer und Tafel, Annal. 227, 308.

Geht man vom Pyrrol als Ursubstanz der Diazole aus, so zeigt sich der theoretische Zusammenhang in folgender Weise:



Pyrro-α-monazol
α.Diazol (Pyrazol).

Glyoxalin, Imidazol
Pyrro-β-monazol,
β-Diazol.

Das Glyoxalin, der Repräsentant, die Muttersubstanz aller Imidazole erhielt schon Debus[1] im Jahre 1858 durch Einwirkung von Glyoxal auf Ammoniak. Bei dieser Reaktion erhielt jener neben Glyoxalin das Glycosin. Das Glyoxalin fällte er aus der Mutterlauge als saures oxalsaures Salz in reichlicher Menge. Debus formuliert den Vorgang wie folgt:

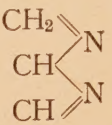
$$2\,(C_2H_2O_2) + 2\,NH_3 = C_3H_4N_2 + H\,COO\,H + 2\,H_2O$$

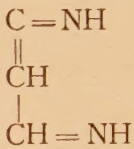
und sagt, das Glyoxalin ist homolog mit dem Sinnamin.

Wyss[2] prüfte auf Veranlassung von V. Meyer die Untersuchungen Debus' und fand jene von

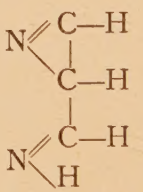
[1]) Annal. 107, 199.
[2]) Ber. 9. 1545.

mustergültiger Genauigkeit. Während Debus das Glyoxalin nicht rein, sondern nur in Form seiner Salze erhielt, gelang es Wyss, dasselbe vollkommen rein zu gewinnen. Jener hielt anfangs folgende Formeln für möglich:

a) 

b) 

Später von Wyss[1] ausgeführte Arbeiten ergaben, dass im Glyoxalin ein dreifach gebundenes Stickstoffatom und eine Imidgruppe enthalten ist; er legte infolgedessen dieser Verbindung folgende Constitutionsformel bei:



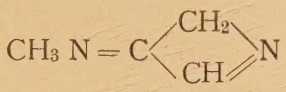
H. Goldschmidt[2] versuchte ebenfalls auf V. Meyers Anregung hin, durch trockene Destillation von Methylglyoxalinmethyloxydhydrat zu einer anderen Verbindung zu gelangen. Er hoffte, eine stickstoffärmere oder gar stickstofffreie Substanz zu erhalten, bekam aber das Methylglyoxalin.

O. Wallach[3] erwies ein Jahr später die

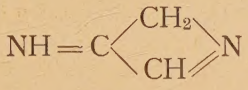
---

[1]) Ber. 10, 1365.
[2]) Ber. 14, 1844.
[3]) Ber. 15, 645.

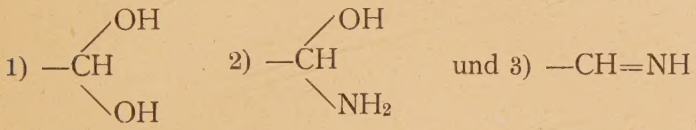
Identität des von ihm dargestellten Oxalmethylins mit Methylglyoxalin und gab diesem Körper die Formel:



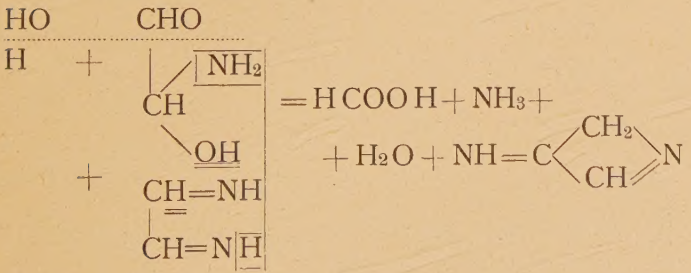
und dementsprechend dem Glyoxalin die Formel:



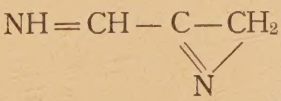
Zur Erklärung, wie sich ein solcher Körper aus Glyoxal und Ammoniak bilden könnte, deutet jener darauf hin, dass bei gleichzeitiger Gegenwart von Wasser und Ammoniak die Aldehydgruppe in:



übergehen kann und giebt deshalb folgendes Schema:

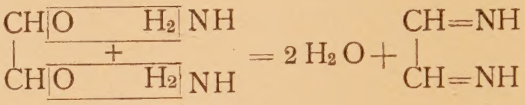


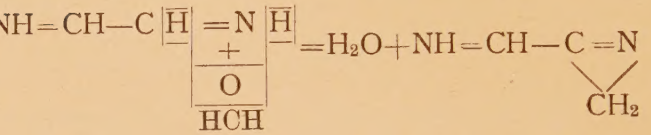
Zu fast derselben Zeit stellt Lubavin eine andere Formel auf:



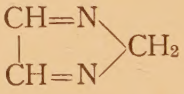
Jener nimmt an, dass ein Teil des Glyoxals in Ameisensäure und Formaldehyd zerfällt, und letzterer

dann mit dem hypothetischen NH=CH—CH=NH reagiert:

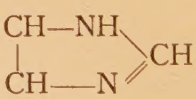
a) 

b) 

Radziszewski[1] sagt in seiner Abhandlung über Lophin, dass das Glyoxalin in Zusammenhang mit Lophin steht und legt deshalb dem ersteren folgende Formel bei:



R. Japp[2] dagegen berichtet in demselben Jahre abermals über Lophin und giebt hieraus folgernd dem Glyoxalin die jetzt geltende Formel:



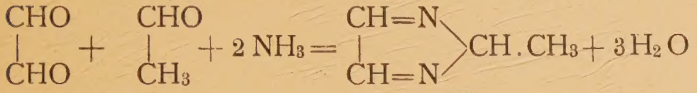
weil diese erstens die Bildung von Methylglyoxalin, eines tertiären Amins erklärt, und zweitens ein durch Metall ersetzbares Wasserstoffatom enthält.

Kurze Zeit darauf stellte Radziszewski[3] abermals seine oben angegebene Formel auf, unterstützt

---

[1]) Ber. 15, 1494.
[2]) Ber. 15, 2419.
[3]) Ber. 15, 2706.

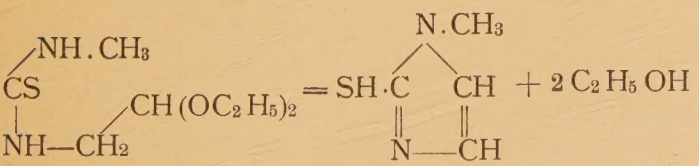
durch die Bildung von Methylglyoxalin aus Glyoxal, Acetaldehyd und Ammoniak:



Abermals entgegnete R. Japp[1] und plaidiert für die von ihm aufgestellte Formel. Er definierte die Oxaline als alkylsubstituierte Glyoxaline, in denen das Alkyl am Stickstoff der Imidgruppe sitzt.

Radziszewski[2] aber verharrte aus mehreren Gründen auf seiner Formel.

Im Jahre 1889 veröffentlichten Wohl und Marckwald[3] eine Arbeit „Über Condensationsprodukte aus Amidoacetal" und halfen mit Hülfe dieser durch eine neue Synthese die Konstitution des Glyoxalins vollends aufklären. Aus Amidoacetal und Methylsenföl erhielten sie den Acetalylmethylthioharnstoff und dieser wurde durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure in ein Mercaptan des Methylimidazols übergeführt:

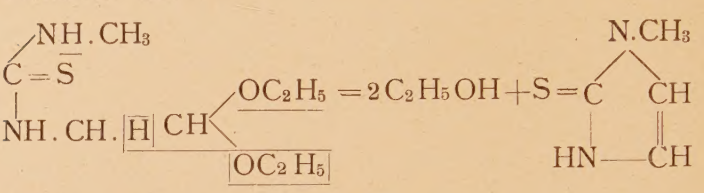


Schon durch Digerieren dieses Mercaptans mit verdünnter Salpetersäure wird dasselbe unter Oxydation der Mercaptangruppe in das Methylimid-

---

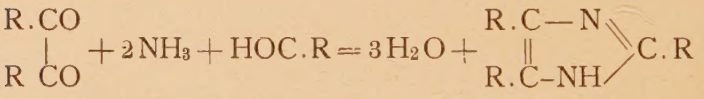
[1]) Ber. 16, 284.
[2]) Ber. 16, 487.
[3]) Ber. 22, 568 u. 1353.

azol verwandelt. Man hätte ja auch annehmen können, dass obige Reaktion in folgendem Sinne verlaufen wäre:



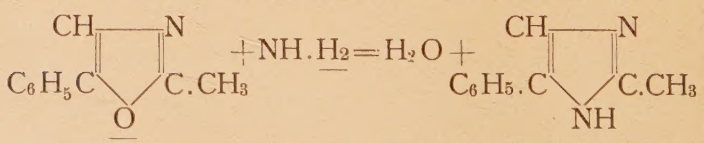
jedoch jene Forscher halten die erste Umsetzung für richtig, weil die meisten ihrer Versuche dafür sprechen.

Leicht erhält man substituierte Imidazole durch Umsetzung von α-Diketonen mit Ammoniak und Aldehyden.



Bei dieser Reaktion ist es gleichgültig, ob das Diketon rein aliphatisch oder gemischt oder gar aromatischer Natur ist, und ebenso wirkt die Zusammensetzung des Aldehydes nicht störend auf die Bildung des Ringschlusses.

Lewy[1] gelang es, durch Erhitzen von Methylphenyloxazol mit alkoholischem Ammoniak auf 220 bis 230 ° ein Methylphenylglyoxalin zu erhalten:

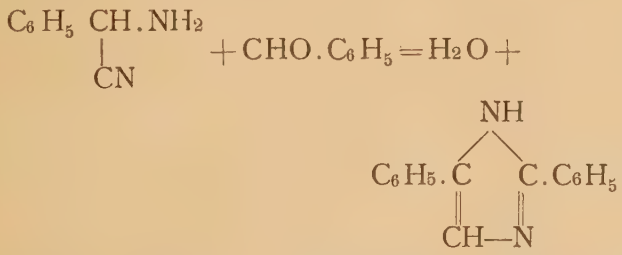


Diese Reaktion ist ja theoretisch leicht verständlich, vollzieht sich aber, wie ich selbst konstatieren konnte,

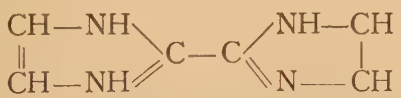
[1]) Ber. 21, 2192.

bei höheren Oxazolen, z. B. dem p-Tolyl-Phenyloxazol trotz der verschiedensten Variationen nicht mehr. Ebenfalls gelingt die Darstellung der höheren Oxazole durchaus nicht leicht.

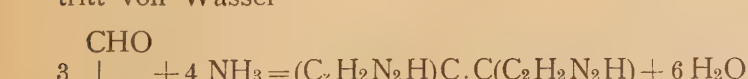
Vor kurzer Zeit berichteten E. Fischer[1] und Minovici über die Darstellung von β-μ-Diphenylglyoxalin sowohl aus dem entsprechenden Oxazol durch Erhitzen mit Ammoniak, als auch nach der von diesen gefundenen Methode: durch Einwirkung von Salzsäure und Benzaldehyd, unter Abkühlung, auf Phenylaminoacetonitril:



Auch Diglyoxaline, Verbindungen, in denen ein Wasserstoffatom des Glyoxalins durch Glyoxalin selbst ersetzt ist, sind erhalten worden. Das am längsten bekannte dieser Derivate ist das von Debus erhaltene Glycosin:



es entsteht aus Glyoxal und Ammoniak durch Austritt von Wasser



[1]) Ber. 29, 2103.

Homologe Diglyoxaline bilden sich aus α-Diketonen, Ammoniak und Glyoxal.[1]

Während Glyoxaline bis jetzt auf keinerlei Weise zu Hydroderivaten reduziert werden konnten, ist es doch auf andere Art gelungen, nämlich durch Kondensationssynthesen Dihydroglyoxaline oder Glyoxalidine und Tetrahydroglyoxaline zu erhalten.

Hierüber berichten A. W. von Hofmann,[2] Ladenburg[3] und einige andere.

Bamberger[4] berichtet sehr eingehend über Benzimidazole und stellt die Konstitution und den Bildungsmechanismus derselben einwandsfrei fest. Er folgte den Angaben Hohbreckers[5] und Hübners, die durch Reduktion o-nitrosubstituierter Säureanilide mehrere Benzimidazole erhalten und diese Anhydrobasen genannt hatten. Am einfachsten erhält man die Benzimidazole nach Ladenburg[6] durch Erhitzen von o-Diaminen mit einbasischen Säuren oder den Chloriden und Anhydriden derselben.

1) $C_6H_4\begin{cases}NH_2\\NH_2\end{cases} + CH_3COOH = C_6H_4\begin{cases}NHCOCH_3\\NH_2\end{cases} + H_2O$

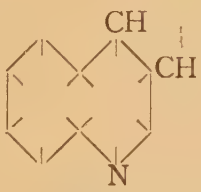
2) $C_6H_4\begin{cases}NHCCH_3\\O\\NH_2\end{cases} = H_2O + C_6H_4\begin{cases}NH\\\\N\end{cases}CCH_3$

Die Benzimidazole sind demnach cyclische Orthoamidine der Benzolreihe und stehen zu den Gly-

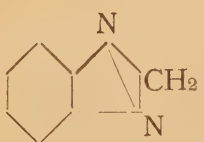
[1]) Japp und Cleminchow, Journ. Chem. Soc. 51. I. 552.
[2]) Ber. 21, 2323.
[3]) Ber. 27, 2952.
[4]) Annal. 273, 267—378.
[5]) Ber. 5, 920.
[6]) Ber. 8, 677; 11, 826.

oxalinen in derselben Beziehung wie Cumaron zu Furan und Indol zu Pyrrol.

Bamberger fasst das Valenzsystem in diesen Anhydrobasen oder Benzimidazolen ebenso hexacentrisch auf, wie bei den Chinolinbasen.



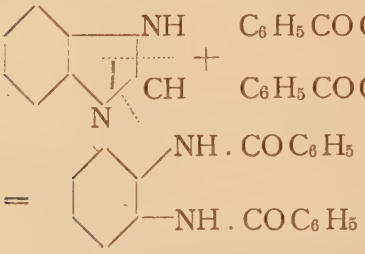
Das Stickstoffatom der Imidgruppe ist demnach fünfwertig, während das andere nur dreiwertig ist. Die Basicität der Imidazole rührt deshalb nur von dem einen dreiwertigen Stickstoffatom her, denn dieses ist ja noch imstande, Addenden aufzunehmen, und in die Pentavalenz überzugehen. Jener Chemiker bewies eklatant die verschiedenen Funktionen der Stickstoffatome in den Imidazolen und schaffte somit die von O. Fischer angegebene symmetrische Formel



aus der Welt. Ebenso konstatierte jener den leichten Ersatz des Wasserstoffatomes der Imidgrugpe durch Metalle, z. B. Silber, und durch Chlor.

Die Aufspaltung des Fünfringes gelang Bamberger sehr leicht. In der Hoffnung, ein benzoyl-

liertes Benzimidazol zu erhalten, liess jener Benzoylchlorid unter Beisein von Natronlauge auf Benzimidazol einwirken, erhielt aber statt dessen nach folgender Gleichung Dibenzoyl-o-phenylendiamin:



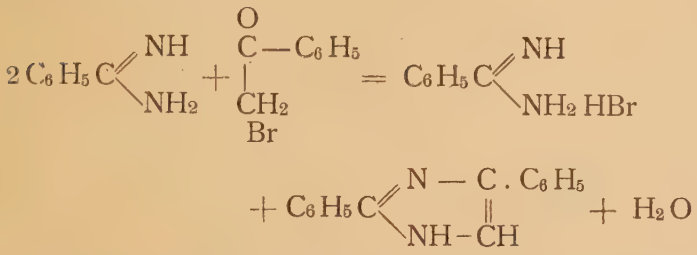
Da diese Aufspaltung so leicht vor sich geht, hat Bamberger einen anderen Weg zur Benzoylierung eingeschlagen.

Während man die Imidazole schon öfters als ringförmige Amidine, Derivate des Complexes $NH=CH—NH_2$ angesehen hat, ist doch bisher noch niemand darauf gekommen, dieselben aus den Amidinen aufzubauen. Nahe liegt ja diese Reaktion, da die Darstellung der Imidazole aus Oxazolen mittelst Ammoniak schon längst bekannt ist, und man andererseits auch die Darstellung der Amidine aus Säureamiden kennt.

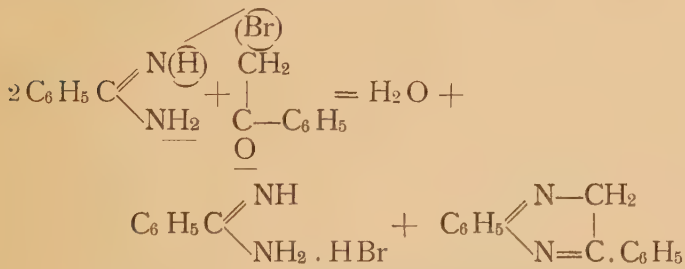
Es ist mir gelungen, eine leicht auszuführende und sehr gute Ausbeute liefernde Synthese der substituierten Imidazole zu finden.[1] Ich habe mittelst derselben mehrere Derivate hergestellt und deren Verhalten näher untersucht. Beim Erhitzen einer Lösung von Benzamidin und Bromacetophenon in Chloroform tritt nach kurzer Zeit Imidazolbildung

[1]) Berichte der deutsch. chem. Ges. (1901) 34. 637. Vorläufige Mitteilung.

unter Austritt von Wasser und Abspalten von Bromwasserstoffsäure ein. Die Reaktion verläuft nach folgendem Schema:

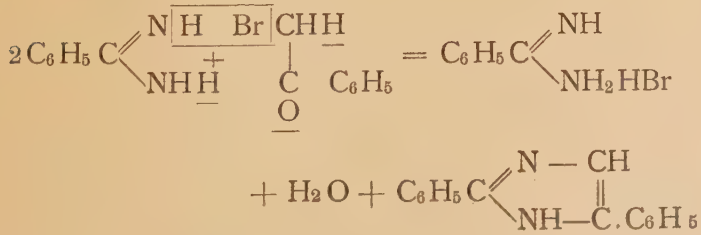


Es wäre ja auch möglich, dass die Reaktion in anderem Sinne verlaufen wäre, und zwar ist folgende Umsetzung sehr nahe liegend:



Die Bildung von Silbersalzen lehrte mich letzte Umsetzung für vollkommen ausgeschlossen zu erklären.

Das auf genannte Weise entstandene Diphenylimidazol ist mit dem von Fischer dargestellten isomer, aber nicht identisch, denn ersteres schmilzt bei 193°, während letzteres bei 162° schmilzt; demnach ist auch die dritte Möglichkeit der Umsetzung ausgeschlossen



E. von Meyer[1] gelangte, nichts wissend von den Versuchen von E. Fischer, auf dieselbe Art und Weise zu einer Verbindung, die isomer mit der von Fischer erhaltenen ist, jedoch keinen basischen Charakter und auch einen anderen Schmelzpunkt zeigt. E. von Meyer hält diese Substanz für keine ringförmige, sondern glaubt sie auf folgende Weise entstanden:

$$\begin{array}{l} C_6H_5\,CH\,CN \\ \quad\;\vert \\ \quad NH_2 \end{array} + C_6H_5\,CHO = H_2O + \begin{array}{l} C_6H_5\,.\,CH\,.\,CN \\ \quad\;\vert \\ \quad N = CH\,.\,C_6H_5 \end{array}$$

Dass die oben von mir angedeutete Imidazolbildung nur so vor sich geht, habe ich ganz bestimmt bewiesen. Während ich anfangs Bromacetophenon allein zu dieser Umsetzung anwendete, gelangte ich bald zu der Überzeugung, dass der Umsetzungsbeweis bei weitem demonstrativer bei homologen Verbindungen des Bromacetophenons zu führen sei. Wie meine Versuche ergeben haben, geht die Imidazolbildung leicht bei der Reaktion von Halogenketonen auf Amidine vor sich, wenn das betreffende Keton an dem, der Carbonylgruppe benachbarten, Kohlenstoffatom neben dem Halogen noch mindestens ein Wasserstoffatom enthält. Also vollzieht sich dieser Vorgang mit folgenden Ketonen leicht:

$C_6H_5\,CO\,CH_2\,Br$,
$C_6H_5\,CO\,CHBr\,CH_3$,
$C_6H_5\,CO\,CHBr\,CH_2\,CH_3$ u. s. w.

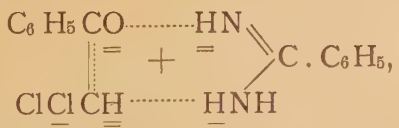
---

[1]) Journ. f. prakt. Chemie 53, 344.

Auch die den genannten Ketonen isomeren d. h. im Kern substituierten, Verbindungen reagieren ebenfalls leicht:

$CH_3\ C_6H_4\ CO\,CH_2\,Br$,
$C_2H_5\ C_6H_4\,CO\,CH_2\,Br$ und
$CH_3\ C_6H_4\ CO\,CHBr\,CH_3$ u. s. w.,

sodass man mit Hülfe dieser Reaktion imstande ist, viele substituierte Imidazole herzustellen. Auch ist das Gelingen dieser Ringbildung absolut unabhängig von der Verschiedenheit der Halogenatome. Chlor- und Bromketone thun dieselben Dienste. Selbst die Molekulargrösse des Ketones oder des Amidines übt keinen hindernden Einfluss auf die Imidazolbildung aus. Mögen die Substituenten, sowohl in dem Amidin, als auch in dem Keton, elektronegativer oder -positiver Natur sein, immerhin vollzieht sich die Fünfringbildung, wenngleich die Ausbeute durch verschiedene Substituenten, an gewissem Ort stehend, beeinträchtigt wird. So z. B. erhielt ich eine verhältnismässig geringe Ausbeute bei der Einwirkung von p-Chloracetylanisol auf Benzamidin. Dichlorketone z. B. $CH\,Cl_2\,CO\ C_6H_5$ gehen diese Reaktion nicht ein. Ich glaubte anfangs, auf diese Weise nach folgender Umsetzung im Fünfring chlorierte Imidazole zu erhalten:



statt dessen bildet sich, indem die beiden Halogenatome mit den beiden Wasserstoffatomen der Amido-

gruppe des Benzamidins austreten, Phenacalverbindungen

$$C_6H_5\,CO\,CH\,\boxed{Cl_2 + H_2}\,N{=}\overset{\overset{NH}{\|}}{C}\,.\,C_6H_5 =$$

$$2\,HCl + C_6H_5\,CO\,CH : N - \overset{\overset{NH}{\|}}{C}\,.\,C_6H_5$$

Aromatische Di-Ketone, wie das Di-Chloracetyl-Mesitylen $[(Cl\,CH_2\,CO)_2\,C_6\,H(CH_3)_3]$, mit Amidinen zu Imidazolen zu kondensieren, ist mir bis jetzt noch nicht gelungen.

Die Imidazolbildung geht so vor sich, dass a) ein Wasserstoffatom des Aminrestes. mit dem betreffenden Halogenatom zusammentritt zu Halogenwasserstoffsäure, die sofort die entsprechende Menge Amidin unter Salzbildung absättigt und b) das Wasserstoffatom der Imidgruppe im Verein mit einem Wasserstoffatom der, der Ketogruppe benachbarten, Methylgruppe das Carbonylsauerstoffatom unter Bildung von Wasser entfernt nach obigem Schema.

Obige Angaben bewies folgender Versuch.

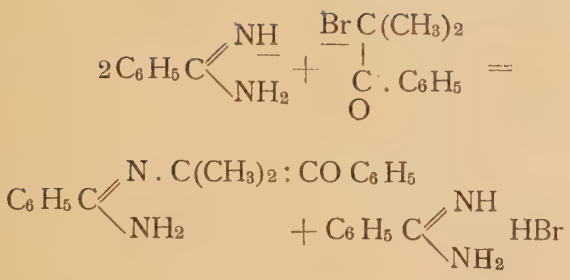
Ich liess Bromisopropylphenylketon auf Benzamidin einwirken, erhielt aber kein substituiertes Imidazol, sondern nur ein ketosubstituiertes Benzamidin: das Benzamidino-Isobutyrophenon. Die Reaktion konnte auf zweierlei Weise verlaufen sein:

a)

$$2C_6H_5C\begin{cases}NH\\NH\underline{H}\end{cases} + \begin{matrix}CO\,.\,C_6H_5\\|\\C(CH_3)_2\\\underline{Br}\end{matrix} = C_6H_5C\begin{cases}NH\\NH_2\,.\,HBr\end{cases}$$

$$+\,C_6H_5C\begin{cases}NH\\NH\,.\,C(CH_3)_2\,CO\,C_6H_5\end{cases}$$

b)

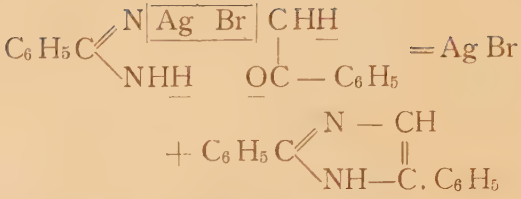


Nach Reaktion a) war es so gut wie ausgeschlossen, einen Ringschluss herbeiführen zu können, da ja eine Methylgruppe bei weitem nicht so beweglich ist, wie ein Wasserstoffatom.

Nach Umsetzung b) hätte verhältnismässig leicht ein Molekül Wasser abgespalten werden können. Dieses ist mir aber nicht gelungen. Zuerst erhitzte ich, zwecks Wasserabspaltung, die Substanz längere Zeit für sich auf 300°, wobei Zersetzung, aber nicht der gewünschte Ringschluss eintrat. Auch wasserentziehende Substanzen, wie Phosphorpentoxyd, konzentrierte Schwefelsäure und Chlorzink, ergaben keinen positiven Erfolg.

Da die Verbindung mit salpetersaurem Silber ein Silbersalz bildet, so ist bewiesen, dass eine saure Imidgruppe noch vorhanden ist. Es ist auch wohl kaum anzunehmen, dass hier das Halogenatom mit einem anderen Wasserstoffatom in Reaktion tritt, wie beim Bromacetophenon.

Um das von Fischer dargestellte μ-β-Diphenylimidazol auf andere Weise zu erhalten, liess ich Benzamidinsilber auf Bromacetophenon einwirken und hoffte, dass die Reaktion wie folgt vor sich ginge:

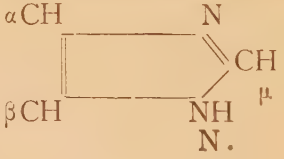


Weder durch Zusammenschmelzen der Reagentien, noch durch längeres Erhitzen in Benzol trat die erhoffte Umsetzung ein. Bromsilber spaltete sich zwar ab, und aus dem Filtrat schied sich eine geringe Menge μ-α-Diphenyl-Imidazol.

Die dargestellten Imidazole sind sehr beständige Verbindungen. Mit konzentrierter Schwefelsäure gekocht, liefern sie Sulfosäuren, die in Wasser fast unlöslich sind. Auch beim Kochen mit rauchender Schwefelsäure tritt keine Verkohlung ein.

Betreffs der Nomenklatur schliesse ich mich dem bisher schon Bekannten an.

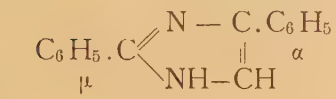
Ich benenne demnach die im experimentellen Teile angeführten Substanzen wie folgt:



Experimenteller Teil.

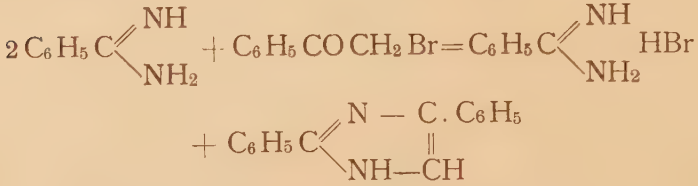
I.

μ-α-Di-Phenyl-Imidazol.



Als Ausgangsmaterialien dienen Benzamidin, das man leicht aus seinem salzsauren Salz mit Lauge abscheiden kann, und ω-Bromacetophenon. Die Darstellung des Imidazols verläuft auf folgende Weise glatt: 14 g salzsaures Benzamidin löste ich in wenig Wasser, versetzte mit starker Natronlauge und schüttelte das jetzt milchig ausgeschiedene Benzamidin mit ungefähr 30 ccm Chloroform aus. Das Ausschütteln wiederholt man, um alles Amidin aufzunehmen, am besten zweimal. Diese Chloroformlösung würde nun 3—4 Stunden mit 6 g ω-Bromacetophenon am Rückflusskühler erhitzt. Schon kurze Zeit nachdem das Keton der Chloroformlösung zugegeben ist, tritt ohne äussere Temperaturzufuhr Reaktion ein. Die Lösung erwärmt sich stark und wird bald gelb. Nach dem Erhitzen des Reaktionsgemisches wurde das Chloroform auf dem Wasserbade verdampft — hierbei entweicht stets Ammoniak — und die gelbbraune zähe Masse öfters mit warmem Wasser ausgewaschen. Das gebildete bromwasserstoffsaure Benzamidin ging hierbei in Lösung. Das zurück-

bleibende Produkt wurde vollkommen getrocknet, zerrieben und einige Male mit Benzol ausgewaschen. Aus Alkohol erhielt sich das genannte Imidazol in stark lichtbrechenden Würfelchen, die bei 193° schmelzen.



Das Imidazol löst sich leicht in Chloroform und Alkohol, schwerer in Benzol. Aus Letzterem krystallisiert es in kleinen weissen Nadeln, die aber nur schwer vollkommen von Benzol zu befreien sind, so dass bei der Stickstoffbestimmung ungefähr 0,6—0,8 % zu wenig gefunden wurde. Durch längeres Trocknen bei 80° verlieren die Nadeln das Benzol und so wird das Imidazol analysenrein. Aus Alkohol krystallisiert die vollkommen reine Substanz.

Analyse:[1] I. 0,1550 g Substanz gaben 0,4639 g CO_2 und 0,0788 g H_2O.

II. 0,1862 g gaben 20,0 ccm Stickstoff bei 15° und 769 mm.

Berechnet für $C_{15}H_{12}N_2$: C 81,86 %; H 5,45 %; N 12,7 %

Gefunden: „ 81,61 „ „ 5,64 „ „ 12,6 „

Auch nach längerem Aufbewahren färbt oder zersetzt sich das Imidazol nicht.

Das salzsaure Salz dieser Base wird durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas in eine ätherische Lösung derselben in weissen Flocken abgeschieden. Auch beim Kochen von Di-Phenyl-Imidazol mit

[1]) Analysen des Herrn Donath.

conc. wässriger Salzsäure bildet sich das Salz. Smp. 264°. Die Verbindung ist in heissem Wasser und Alkohol löslich, unlöslich aber in Äther und Chloroform.

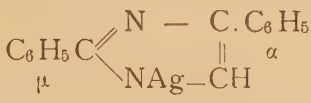
Analyse: 0,1982 g Substanz gaben 0,1075 g AgCl.

Berechnet für $C_{15}H_{13}N_2Cl$: 13,83 % Cl

Gefunden: 13,42 „ „

Beim Versetzen einer wässrigen Lösung des salzsauren Salzes mit Platinchlorid scheidet sich das Chloroplatinat in gelben Flocken aus. —

Silbersalz des μ-α-Di-Phenyl-Imidazol.



Wie in der Einleitung gesagt, lässt sich das Wasserstoffatom der Imidgruppe leicht durch Silber ersetzen. 1 g Imidazol, in ungefähr 15 ccm Alkohol gelöst, wurde mit einer konzentrierten salpetersauren Silberlösung, der einige Tropfen verdünnten Ammoniaks zugefügt waren, versetzt. Sofort schied sich das Silbersalz weiss aus. Das Salz färbt sich bei längerem Aufbewahren braun bis braunschwarz. Es ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol und zersetzt sich bei 245°

Berechnet für $C_{15}H_{11}N_2Ag$: Ag = 32,9 %

Gefunden: „ = 32,6 „

Konzentrierte Schwefelsäure wirkt beim Kochen sulfonierend auf das Imidazol ein. 2 g α-μ-Di-Phenyl-Imidazol kochte ich ungefähr 5 Minuten mit 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure. Beim Eintragen der

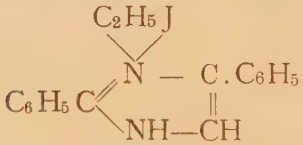
Substanz in Schwefelsäure bildete sich eine schwach gelbe Lösung. Nach dem Erhitzen wurde die schwefelsaure Lösung im Eiswasser eingegossen. Sofort schied sich die in Wasser unlösliche Monosulfosäure des Imidazols aus. In welchen der beiden Phenylreste, ob in den μ- oder α-ständigen die Sulfosäuregruppe eingetreten ist, habe ich nicht bewiesen. Die Säure krystallisiert aus Alkohol in kleinen weissen Nädelchen, die bei 320° noch nicht schmelzen.

Analyse: 0,2000 g gaben 0,1510 g $BaSO_4$.

Berechnet für $C_{15}H_{11}N_2SO_3$: S = 10,67 %

Gefunden: „ = 10,37 „

μ-α-Di-Phenyl-Imidazol-Jodäthylat.



Das Imidazol nimmt leicht Jodalkyl auf. Das Jodäthylat erhält man mit guter Ausbeute beim Kochen einer alkoholischen Lösung von μ-α-Di-Phenyl-Imidazol mit etwas mehr als der äquimolekularen Menge Jodäthyl. Giesst man nach 3—4 stündigem Kochen die alkoholische Flüssigkeit in viel Äther, so scheidet sich sofort das Jodäthylat aus. Dieses löst sich leicht in Alkohol, sehr schwer in Wasser und wird aus Alkohol in kleinen weissen Krystallnadeln, die bei 162° schmelzen, erhalten.

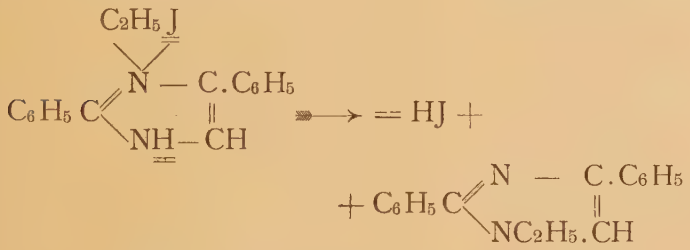
Analyse: 0,1282 g gaben 0,0795 Ag J.

Berechnet für $C_{17}H_{17}N_2J$: = 33,77 % J

Gefunden: = 33,5 „ „

μ-α-Di-Phenyl-N-Äthyl-Imidazol.

Durch Schütteln dieses Jodäthylates in alkoholischer Lösung mit feuchtem Silberoxyd, oder durch Versetzen einer heissen alkoholischen Lösung mit Natronlauge wird Jodwasserstoffsäure abgespalten, und es entsteht ein N-substituiertes Imidazol.



Dieselbe Verbindung entsteht durch Einwirken von Jodäthyl auf das Imidazol-Silbersalz, jedoch in geringer Ausbeute.

Niemals ist es mir auf diese Weise gelungen, Hydroxyl für das Jodatom einzuführen. Intermediär wird sich jedenfalls die Ammoniumbase bilden, die aber sofort Wasser abspaltet.

Analyse: I. 0,1021 g gaben 0,3085 g CO_2 und 0,0618 g H_2O.

II. 0,1535 g gaben 15,0 ccm Stickstoff bei 18° und 752 mm.

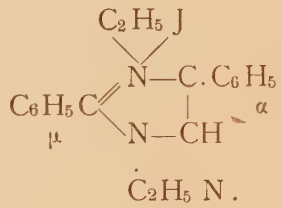
Berechnet für $C_{17}H_{16}N_2$: C 82,25%; H 6,46%; N 11,3%

Gefunden: „ 82,4 „ „ 6,72 „ „ 11,17„

μ-α-Di-Phenyl-N-Äthyl-Imidazol-Jodäthylat.

Kocht man das vorgenannte N-Äthyl-Imidazol mit überschüssigem Jodäthyl und Alkohol ungefähr 3 Stunden am Rückflusskühler, so wird abermals

ein Molekül Jodalkyl aufgenommen, und man erhält beim Eingiessen der alkoholischen Lösung in viel Äther das μ-α-Di-Phenyl-N-Äthyl-Imidazol-Jodäthylat in weissen Flocken



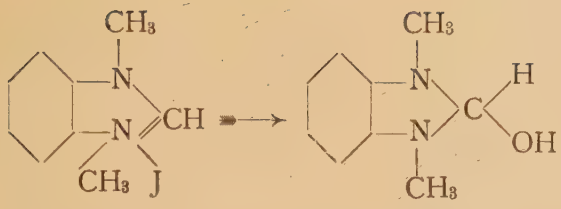
Aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, schmilzt die Verbindung bei 154°.

Analyse: 0,1880 g gaben 0,1090 g AgJ.
Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2J$: 31,44 % J
Gefunden: 31,3 „ „

In dieser Verbindung das Jodatom durch Hydroxyl zu ersetzen, ist mir noch nicht gelungen. Ich erhielt beim Behandeln dieses Jodäthylates mit Natronlauge zwar eine halogenfreie Substanz, deren Analysen aber nicht auf die gewünschte Hydroxylverbindung stimmten.

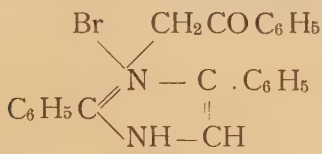
O. Fischer[1] hat vor Kurzem gezeigt, dass ein N-substituiertes Imidazol-Jodäthylat nach folgendem Schema durch Lauge in eine halogenfreie, basische Substanz übergeht, die aber keine Ammoniumverbindung, sondern ein Carbinol ist.

[1]) Berichte der deutch. chem. Gesellsch. 34,936 (1901).



Ebenso leicht wie Jodäthyl addiert sich auch Phenacylbromid an Imidazole. Ein 3stündiges Erhitzen von μ-α-Di-Phenyl-Imidazol mit der molekularen Menge Phenacylbromid in alkoholischer Lösung genügte, um eine quantitative Anlagerung des Bromides zu bewirken. Das

μ-α-Di-Phenyl-Imidazol-Phenacylbromid



wird aus Alkohol in kleinen Nadeln erhalten, die bei 222° schmelzen. Die Verbindung löst sich leicht in Alkohol, schwieriger in heissem Wasser.

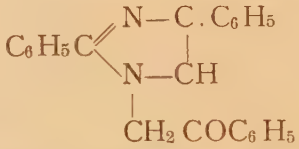
Analysen: I. 0,2420 g gaben 0,1090 g Ag Br.
II. 0,1004 g gaben 0,2420 g CO_2 und 0,0425 g H_2O.

Berechnet für $C_{23}H_{19}N_2OBr$:	Gefunden:
C 65,87%;	66,0 %
H 4,5 %;	4,7 %
Br 19,1 %	19,13 %.

Wie schon oben beim Jodäthylat angegeben, wird auch diesem Additionsprodukt durch Lauge oder feuchtes Silberoxyd das Halogenketon als Bromwasser-

stoffsäure entzogen. Die Reaktion führt man am besten in folgender Weise aus: 3 g μ-α-Di-Phenyl-Imidazol-Phenacylbromid werden durch Kochen in ungefähr 30—40 ccm Alkohol gelöst, und der noch heissen Lösung Natronlauge hinzugefügt. Die Flüssigkeit färbt sich bald rotgelb, und nach einiger Zeit scheidet sich die neue Verbindung in schönen Plättchen aus. Auf diese Weise wird eine vollkommen analysenreine Substanz erhalten.

Das μ-α-Di-Phenyl-N-Phenacyl-Imidazol



löst sich schwer in verdünntem, leicht in heissem, absoluten Alkohol und schmilzt bei 142—143°.

Analysen: I. 0,1220 g gaben 0,3840 g CO_2 und 0,0620 g H_2O.

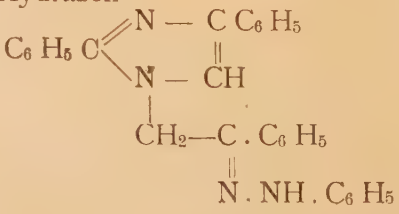
II. 0,1222 g gaben 9,0 ccm Stickstoff bei 9° und 775 mm.

Berechnet für $C_{23}H_{18}N_2O$: C 81,65 %; H 5,6 %; N 8,5 %

Gefunden: „ 81,4 %; „ 5,6 %; „ 8,9 %

Die Ketonnatur zeigt vorgennante Verbindung durch Bildung eines Hydrazones.

Das Hydrazon



bildet sich beim Erwärmen des Imidazols mit überschüssigem Phenylhydrazin. Aus Alkohol krystallisiert das Hydrazon in gelben Nadeln, die bei 110° schmelzen.

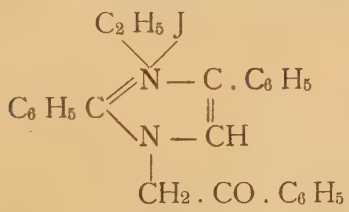
Analyse: 0,0979 g gaben 9,0 ccm Stickstoff bei 11° und 766 mm.

Berechnet für $C_{29}H_{24}N_4$: 10,74 % N

Gefunden: 11,04 % „.

An das N-Phenacyl-Imidazol lässt sich ebenfalls leicht Jodäthyl anlagern:

μ-α-Di-Phenyl-N-Phenacyl-Imidazol-Jodäthylat.



0,8 g N-Phenacyl-Imidazol wurden 5 Stunden mit 0,5 g Jodäthyl und ungefähr 10 ccm Alkohol im Einschmelzrohr auf 120° erhitzt. Das gebildete Jodäthylat scheidet sich hierbei in kleinen weissen Nadeln ab, die, durch Abwaschen mit Äther gereinigt, bei 202° schmelzen.

Analyse: 0,1830 g gaben 0,0880 g Ag J.

Berechnet für $C_{25}H_{23}N_2OJ$: 25,7 % J.

Gefunden: 26,0 % „

Eine Anlagerung von Bromacetophenon an Stelle von Jodäthyl gelingt nicht. Weder ein Erhitzen der Substanzen am Rückflusskühler, noch im geschlossen Rohr, noch ein Zusammenschmelzen ohne

Lösungsmittel ergab ein Resultat. Stets bildete sich das oben angeführte μ-α-Di-Phenyl-Imidazol-Phenacylbromid, zurück.

μ-Phenyl-α-p-Methylphenyl-Imidazol.

Wie Bromacetophenon wirkt auch p-Chloracetyl-Toluol auf Benzamidin ein. Die Reaktion verläuft sehr glatt und gute Ausbeute liefernd.

3 g Chloracetyl-Toluol (p-Chlormethyl-Tolylketon) erhitzte ich ebenfalls 3 Stunden mit Benzamidin in Chloroform, verdampfte alsdann das Lösungsmittel und wusch den Rückstand mit Wasser aus. Durch Umkrystallisieren aus Benzol erhielt ich das bei 183° schmelzende Imidazol in kleinen weissen Nadeln. Dasselbe löst sich leicht in Chloroform und Alkohol, schwerer in Benzol und Äther und ist unlöslich in Wasser.

Analysen: I. 0,1530 g gaben 0,4592 g CO_2 und 0,0840 g H_2O.

II. 0,1428 g gaben 14,8 ccm Stickstoff bei 15° und 754 mm.

Berechnet für $C_{16}H_{14}N_2$:

C = 82,05 %; H = 5,99 %; N = 11,96 %

Gefunden: „ 81,85 %; „ 6,10 %; „ 11,85 %

Dieses Imidazol liefert leicht alle vorher beim Di-Phenyl-Imidazol angegebenen Derivate.

Wie in der Einleitung schon angedeutet, wirken Halogenketone mit elektronegativen Para-Substituenten

ebenfalls unter Imidazolbildung auf Benzamidin ein und zwar im allgemeinen gute Ausbeute gebend. Eine geringe Abweichung zeigen die para-Oxy-Methyl- und Äthyl-Ketone. Sie gehen zwar die Reaktion ein, liefern aber nur in spärlicher Menge das gesuchte Imidazol. —

μ-Phenyl-α-p-Oxymethylphenyl-Imidazol.

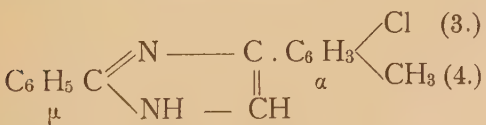
Beim Kochen einer chloroformigen Benzamidinlösung mit p. Chloracetyl-Anisol (p. Chlormethyl-Anisylketon) bildet sich eine tief dunkelrote Flüssigkeit. Nach 3 stündigem Erwärmen wurde die Reaktion unterbrochen und das Chloroform verdunstet. Die kirschrote zähe Masse hinterliess nach dem Auswaschen mit heissem Wasser eine graurote, bröcklige Substanz, aus der durch 3 - 4 maliges Umkrystallisieren aus Alkohol farblose, seideglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 179—180° erhalten wurden.

Analyse: 0,1254 g gaben 12,1 ccm Stickstoff bei 15° und 756 mm.

Berechnet für $C_{16}H_{14}N_2O$: N = 11,2 %

Gefunden: „ 11,1 %.

μ-Phenyl-α-3-4-Methylchlorphenyl-Imidazol.



Chloracetyl-o-Chlortoluol (Chlormethyl-o-Chlortolylketon) mit der wie schon oben öfters an-

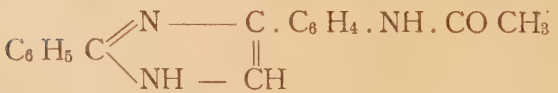
gegebenen Menge Benzamidin in Chloroform längere Zeit erhitzt, geht leicht die Imidazolbildung ein. Das chlorierte Imidazol schmilzt bei 168°, löst sich leicht in Alkohol und Chloroform, schwer dagegen in Benzol und krystallisiert in weissen Nadeln.

Analysen: I. 0,2195 g gaben 19,5 ccm Stickstoff bei 9° und 743 mm.
II. 0,2354 g gaben 0,1260 g Ag Cl.

Berechnet für $C_{16}H_{13}N_2Cl$: N = 10,4%; Cl = 13,22%
Gefunden: „ 10,37%; „ 13,23%.

Auch Amido-Imidazole, das heisst in dem α-Phenylrest amidierte Imidazole, sind ebenfalls nach dieser Reaktion leicht zu erhalten. Anfangs bot die Darstellung des μ-Phenyl-α-p. Acetylamidophenyl-Imidazol Schwierigkeiten. Es bildeten sich harzige Nebenprodukte in reichlicher Menge, die nur schwer und unter Verringerung der Ausbeute zu entfernen waren. Die Homologen des p. Chloracetyl-Acetanilids geben, zu dieser Reaktion verwendet, gute Ausbeute an Imidazolderivaten.

μ-Phenyl-α-p-Acetylamidophenyl-Imidazol.



Das aus 7,5 g salzsaurem Benzamidin mittelst Natronlauge abgeschiedene Benzamidin wurde mit Chloroform aufgenommen und diese Lösung mit 5 g

p. Acetylamido- ω-Chloracetophenon 30 Minuten am Rückflusskühler erhitzt. Nach kurzer Zeit schieden sich gelbweisse Flocken, vermischt mit einer geringen Menge harziger Produkte, ab. Eine gleichzeitige Trübung des bis dahin klaren Chloroforms zeigte den Austritt von Wasser an. Nach beendigter Reaktion wurde das Chloroform verdampft und der Rückstand mit Wasser extrahiert. Hierbei wurde die anfangs weiche Masse fest und körnig. Zur Reinigung wurde die getrocknete Reaktionsmasse pulverisiert und mit kaltem absoluten Alkohol übergossen. Nach mehrstündigem Stehen hatte sich der Alkohol gelbrot gefärbt, während die am Boden des Gefässes liegende Substanz fast weiss geworden war. Aus heissem Alkohol krystallisiert das Acetylamido-Imidazol in weissen Nadeln, die bei 243° schmelzen.

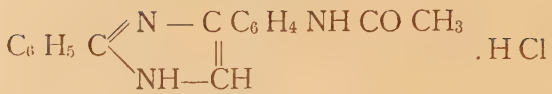
Analysen:[1] I. 0,1148 g gaben 0,3084 g CO_2 und 0,0494 g H_2O.
II. 0,1060 g gaben 14,5 ccm Stickstoff bei 24° und 764 mm.

Berechnet für $C_{17}H_{15}N_3O$:
C = 73,64%; H = 5,41%; N = 15,16%
Gefunden: „ 73,25%; „ 5,47%; „ 14,96%

Erhitzt man bei der Darstellung dieser Verbindung anstatt 30 Minuten 3 Stunden lang, wie dies bei den vorgenannten Substanzen nötig war, so verringert sich die Ausbeute sehr.

[1]) Analysen des Herrn Matz.

Das salzsaure Salz



bildet sich leicht wie folgt: Etwa 1 g obiger Base löste ich in absolutem Alkohol, fügte einige ccm wasserfreien Äthers hinzu und leitete dann in diese Flüssigkeit trockene Salzsäure. Die sich ausscheidenden Flocken wurden in heissem Wasser gelöst; beim Erkalten krystallisierten weiche Nadeln aus, deren Schmelzpunkt bei 300° liegt.

Analyse: 0,1416 g gaben 0,0669 g Ag Cl.

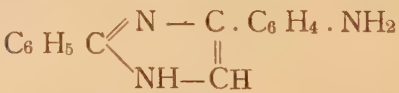
Berechnet für $C_{17}H_{16}N_3OCl$: C = 11,32 %

Gefunden: „ 11,69 %.

Das Chloroplatinat scheidet sich aus Wasser in gelben Nadeln aus.

Die Acetylgruppe aus obigem Imidazol durch Kochen mit starker Salzsäure abzuspalten, um auf diesem Wege zum

μ-Phenyl-α-p-Amidophenyl-Imidazol



zu kommen, ist nicht gelungen. Leicht aber entsteht das Amido-Imidazol auf folgende Weise: 2 g (1 Mol.) p-Amido-ω-Chloracetophenon erhitzte ich mit 2 Molekülen Benzamidin in 40 ccm Chloroform 30 Minuten lang. Es schieden sich bald schwach gelb gefärbte Öltröpfchen aus, die sich im weiteren Verlauf der Reaktion zu einer auf dem Chloroform schwimmenden

Schicht vereinigten. Die folgenden Operationen waren dieselben wie schon öfters oben angegeben. Aus Alkohol krystallisiert, erhält man kleine gelbliche Nadeln, die bei 237° schmelzen. Diese Verbindung zeigt, der vorhandenen Amidogruppe wegen, stark basischen Charakter. Sie löst sich leicht in verdünnter, kalter Salzsäure, ebenso leicht in Alkohol und schwer in heissem Wasser.

Analysen: I. 0,1250 g lieferten 0,3549 g CO_2 und 0,0622 g H_2O.

II. 0,1045 g gaben 16,2 ccm Stickstoff bei 19° und 768 mm.

Berechnet für $C_{15} H_{13} N_3$:

C = 76,6 %; H = 5,5 %; N = 17,9 %

Gefunden: „ 76,7 „ „ 5,52 „ „ 17,7 „

Das salzsaure Salz krystallisiert aus Alkohol in gelblichen Nädelchen, die über 300° schmelzen. Es ist leicht löslich in Wasser und verdünntem Alkohol.

Analyse: 0,1138 g gaben 0,0648 g Ag Cl.

Berechnet für $C_{15} H_{14} N_3 Cl$: Cl = 13,75 %

Gefunden: „ 14,1 „.

Äther, der mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure geschüttelt war, erzeugte, einer alkoholischen Lösung des Amido-Imidazols zugefügt, einen weissen Niederschlag von schwefelsaurem μ-Phenyl-α-p-Amidophenyl-Imidazol

$$\left(C_6 H_5 C \begin{matrix} \diagup N - C . C_6 H_4 . NH_2 \\ \diagdown NH - CH \end{matrix} \right)_2 H_2 SO_4.$$

Das Salz ist löslich in Alkohol und in heissem Wasser. Aus Wasser krystallisiert es in langen weichen Nadeln. Es schmilzt bei 255°.

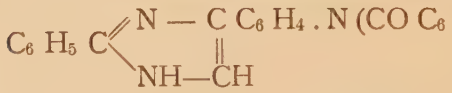
Analyse: 0,1642 g gaben 0,0698 g $BaSO_4$

Berechnet für $C_{30}H_{28}N_6SO_4$: 17,7 % S

Gefunden: 17,97 % „.

Die beiden Wasserstoffatome der Amidogruppe im μ-Phenyl-α-p-Amidophenyl-Imidazol reagieren leicht mit Säurechloriden, z. B. mit Benzoylchlorid.

μ-Phenyl-α-p-Dibenzoylamidophenyl-Imidazol.



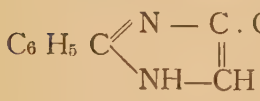
1 g μ-Phenyl-α-p-Amidophenyl-Imidazol löste ich in Alkohol und setzte Benzoylchlorid in kleinem Überschuss zu. Bei häufigerem Umschütteln erstarrte die bis dahin völlig klare Lösung nach kurzer Zeit zu einer festen krystallinischen Masse. Das überschüssige Benzoylchlorid wurde jetzt mit warmem Alkohol extrahiert und das entstandene salzsaure Salz mit verdünnter Natronlauge geschüttelt. Das Dibenzoylderivat blieb als weisse Masse zurück und wurde durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt. Es bildet seideglänzende Nadeln, die bei 241° schmelzen.

Analyse: 0,1099 g gaben 9,3 ccm Stickstoff bei 23° und 762 mm.

Berechnet für $C_{29}H_{21}N_3O_2$: N = 9,48 %

Gefunden: „ 9,5 „.

μ-Phenyl-α-p-Acetylamido-o-tolyl-Imidazol.



Zur Darstellung dieses Imidazoles erhitzte ich 6 g Chloracetyl-o-acettoluid mit der nötigen Menge Benzamidin in Chloroformlösung 1 Stunde lang am Rückflusskühler. Der Verlauf der Reaktion kann hier deutlich verfolgt werden. Nach beendigter Umsetzung wurde das Chloroform verdunstet und die zurückbleibende Masse mit Wasser gewaschen. Aus Alkohol krystallisiert, erhält man weisse Nadeln, die bei 253° schmelzen und schwer in kaltem, leicht aber in heissem Alkohol löslich sind. Bei dieser Reaktion bildet sich nur eine geringe Menge harziger Nebenprodukte.

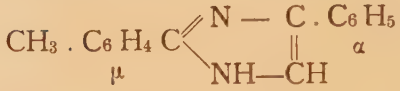
Analyse: 0,1150 g gaben 14,6 ccm Stickstoff bei 17° und 757 mm.

Berechnet für $C_{18} H_{17} N_3 O$: N = 14,43 %

Gefunden: „ 14,5 „.

Auch diese Verbindung hat basischen Charakter und bildet infolgedessen ein salzsaures und schwefelsaures Salz.

μ-p-Tolyl-α-Phenyl-Imidazol



Um dieses Imidazol herzustellen, musste mit p. Tolenylamidin gearbeitet werden. Dieses wurde nach der von Glock[1] gegebenen Vorschrift in reicher Ausbeute erhalten. 150 g p-Tolunitril lieferten 180 g salzsaures Tolenylamidin. Im grossen und ganzen wurde hier genau so, wie bei den vorbeschriebenen Versuchen angegeben, verfahren.

Aus 5 g salzsaurem p-Tolenylamidin wurde mit Natronlauge das Amidin in Freiheit gesetzt und dieses mit 20—25 ccm Chloroform aufgenommen. Zu der Chloroformlösung wurden 2,7 g Bromacetophenon gegeben und die Lösung darauf 2½ Stunde erhitzt. Die Umsetzung war alsdann glatt erfolgt. Das Chloroform wurde verdunstet und der Rückstand mit Wasser behandelt. Um das Imidazol vollkommen weiss zu bekommen, muss es zwei Mal aus Benzol krystallisiert werden. Dieses p-Tolyl-Phenyl-Glyoxalin schmilzt bei 178—179° und bildet weisse Nadeln, die sich in Alkohol, Äther und Benzol lösen.

Analyse: 0,1238 g gaben 12,5 ccm Stickstoff bei 22° und 758 mm.

Berechnet für $C_{16}H_{14}N_2$: N = 11,9 %;
Gefunden: N = 11,5 %.

[1]) Ber. der deutsch. chem. Ges. 21, 2651.

Das salzsaure Salz der Base schmilzt bei 245°, krystallisiert in weissen Nadeln und löst sich leicht in heissem Wasser, schwer in Alkohol und Äther.

Berechnet für $C_{16}H_{15}N_2Cl$: = 13,1 % Cl
Gefunden: 12,8 % „.

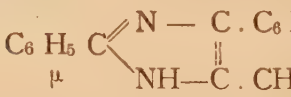
Die verschiedensten Versuche, die Methylgruppe des μ-p-Tolylrestes im μ-p-Tolyl-α-Phenyl-Imidazol zur Carboxylgruppe zu oxydieren, hatten nicht den gewünschten Erfolg. Je nach dem Oxydationsmittel, welches angewendet wurde, entstanden sauer reagierende Verbindungen von verschiedener Zusammensetzung, die alle bedeutend weniger Kohlenstoff enthielten, wie die gesuchte Säure. Die Oxydation wurde sowohl in saurer als auch in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat vorgenommen. Auch Chromsäure diente als Oxydationsmittel und ebenfalls verdünnte Salpetersäure. —

II.

μ-α-β-substituierte Imidazole.

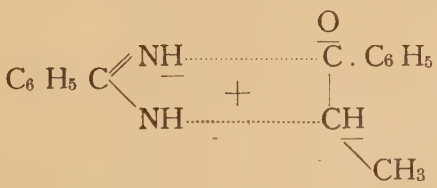
Wie im theoretischen Teil schon gesagt, reagieren alle die Halogenketone leicht unter Imidazolbildung mit Amidinen, welche noch ein Wasserstoffatom, an das Kohlenstoffatom gebunden, enthalten, an welches das Halogenatom ebenfalls gebunden ist. R . CO CH Cl . R. Die Grösse der Radikale (mit R. angegeben) hat keinen Einfluss auf die Reaktion. Es reagiert leicht ω-Brompropiophenon und ω-Brom-n-Butyrophenon.

β-Methyl-μ-α-Di-Phenyl-Imidazol.



Zur Darstellung dieses Imidazols wurde ziemlich ebenso verfahren, wie beim Di-Phenyl-Imidazol. Als Verdünnungsmittel wird auch hier zweckmässig Chloroform angewendet. In einem Kolben fügte ich zu einer Lösung von Benzamidin (2 Mol.) in Chloroform 3 g ω-Brompropiophenon. Sofort trat Reaktion ein, und das Gemisch färbte sich gelb. Nach vierstündigem Erhitzen war die Umsetzung beendet. Nach dem Verjagen des Chloroforms resultierte eine harzige, braune Masse, die fast immer noch

unangegriffenes Halogenketon enthielt, das durch seinen stechenden Geruch erkannt wurde. Zur Entfernung des gebildeten bromwasserstoffsauren Benzamidins wurde tüchtig mit Wasser ausgewaschen. Das graue Kondensationsprodukt wurde hierauf zur vollkommenen Reinigung in Benzol gelöst und mit Kohle längere Zeit gekocht. Aus verdünntem Alkohol schied sich das μ-α-Di-Phenyl-β-Methyl-Imidazol in weissen Nadeln aus. Smp. 215°. Die Krystalle lösen sich leicht in Alkohol, Aceton, schwerer in Chloroform, Benzol, Äther, sind aber unlöslich in Wasser. Die Umsetzung zeigt folgendes Schema:



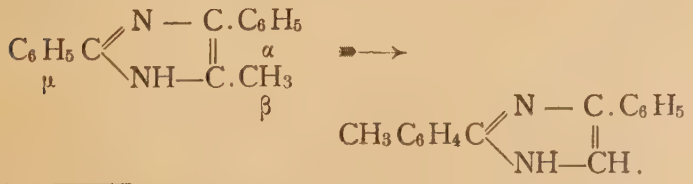
Analysen:[1] I. 0,1384 g gaben 0,4174 g CO_2 und 0,0778 g H_2O.

II. 0,1440 g lieferten 15,0 ccm. Stickstoff bei 18° und 767 mm.

Berechnet für $C_{16}H_{14}N_2$: C 82,06%; H 5,98%; N 11,96%

Gefunden: „ 82,23 „ „ 6,24 „ „ 12,0 „

Dieses Imidazol ist isomer mit dem weiter oben angeführten μ-p-Tolyl-α-Phenyl-Imidazol.



[1]) Analysen des Herrn Witte.

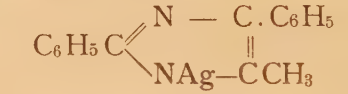
Das salzsaure Salz des Imidazols wird durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure in eine alkoholisch-ätherische Lösung desselben weiss ausgefällt. Aus Alkohol, dem etwas Salzsäure zugefügt war, krystalliesiert das Salz in weissen zu Büscheln vereinten Nadeln. Smp. 280°.

Berechnet für $C_{16}H_{15}N_2Cl$: 13,12% Cl
Gefunden: 12,94 „ „

Das zugehörige Platindoppelsalz krystallisiert aus Alkohol in kleinen gelben, durchsichtigen Prismen, die sich bei 220° zersetzen.

Analyse: 0,1404 g gaben 0,0307 g Pt.
Berechnet für $C_{32}H_{30}PtN_4Cl_6$: Pt 22,16 %
Gefunden: „ 21,86 „

β-Methyl-α-μ-Di-Phenyl-Imidazol-Silber.



entstand in Form eines voluminösen, weissen Niederschlages, als eine alkoholische Lösung der Base mit konzentrierter Silbernitratlösung versetzt wurde. Das Salz musste schnell mit heissem Alkohol ausgewaschen, um eventuell freie Base zu entfernen, und dann getrocknet, vor Licht geschützt, aufbewahrt werden. Einen Schmelzpunkt hat die Verbindung nicht, sondern sie zersetzt sich bei 185°.

Analyse: 0,1835 g hinterliessen 0,0574 g Ag.
Berechnet für $C_{16}H_{13}N_2Ag$: 31,67 % Ag
Gefunden: 31,28 „ „

Leicht lässt sich das obige β-Methyl-Imidazol nitrieren.

2 g desselben wurden hierzu in ungefähr 5 ccm rohe Salpetersäure (spec. Gew. 1,39) eingetragen. Schon in der Kälte löste sich die Substanz vollständig auf. Diese Lösung wurde noch $^1/_2$ Stunde auf ungefähr 60° erhitzt und alsdann in Eiswasser gegossen. Das in gelben Flocken ausgeschiedene Nitroderivat wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und so blassgelbe Nädelchen vom Schmelzpunkt 225° erhalten.

Analyse: 0,1340 g gaben 17,6 ccm Stickstoff bei 17° und 773 mm.

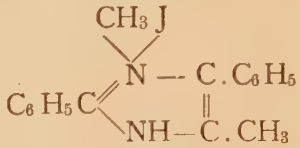
Berechnet für $C_{16}H_{14}N_3O_2$: 15,05 % N

Gefunden: 15,35 „ „

In welchen der beiden Phenylreste die Nitrogruppe eingetreten ist, habe ich nicht nachgewiesen. Bei der Nitrierung muss man, um diese Verbindung zu erzielen, genau obige Vorschrift inne halten. Steigt die Temperatur höher, so bildet sich ein Gemisch von Mono- und Di-Nitro-Verbindungen.

Jodmethyl wird ebenfalls leicht addiert, nur darf man nicht dasselbe in grossem Überschuss anwenden, weil sich sonst Perjodid bildet und dieses nicht analysenrein darzustellen scheint. Die Addition verlief sehr gut, als eine methylalkoholische Lösung von μ-α-Di-Phenyl-β-Methyl-Imidazol mit etwas mehr als der berechneten Menge Jodmethyl 3—4 Stunden lang am Rückflusskühler gekocht und die abgekühlte Lösung mit viel Äther versetzt wurde. Das nach

einiger Zeit in weissen Nadeln auskrystallisierte Jodmethylat zersetzt sich bei 65°.



Analyse: 0,1708 g ergaben 0,1056 g AgJ.

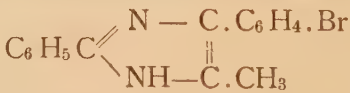
Berechnet für $C_{17}H_{17}N_2J$: 33,7 % J.

Gefunden: 33,4 „

Die in β-Stellung befindliche Methylgruppe zu oxydieren, gelang nicht, trotzdem ich die verschiedensten Oxydationsmittel in den manigfaltigsten Variationen anwendete.

Ein Halogenatom in dem Kern des ω-Brompropiophenons verhindert und beeinträchtigt die Ringschliessung nicht. Genau so leicht wie mit Brompropiophenon gelingt die Imidazolbildung mit p-Brom-ω-Brompropiophenon. Das nach der allgemeinen Darstellungsweise erzielte

μ-Phenyl-α-p-Bromphenyl-β-Methyl-Imidazol.



krystallisiert in weissen Nadeln, die bei 224° schmelzen und sich leicht in Alkohol und Aceton, schwerer in Benzol und Äther lösen.

Analyse: 0,1634 g gaben 0,0984 g AgBr.

Berechnet für $C_{16}H_{13}N_2Br$: 25,51 % Br.

Gefunden: 25,59 „ „

Mit Hülfe von Brompropionyl-Diphenyl (CH_3 $CHBr\,CO\,.\,C_6H_4\,.\,C_6H_5$) gelangte ich zu dem

β-Methyl-α-p-Diphenyl-μ-Phenyl-Imidazol

einer aus verdünntem Alkohol erhaltenen, weisse Krystallnadeln bildenden Substanz, die bei 128° schmilzt. Die Verbindung löst sich leicht in Alkohol und Aceton, schwer in Äther und Benzol.

Analysen: I. 0,2039 g gaben 0,6390 g CO_2 und 0,1163 g H_2O.
II. 0,1582 g gaben 12,0 ccm Stickstoff bei 13° und 766 mm

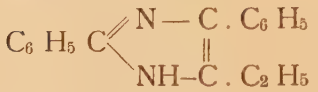
Berechnet für $C_{22}H_{18}N_2$: C 85,16%; H 5,8 %; N 9,04%
Gefunden: „ 85,46 „ „ 6,33 „ „ 8,95 „

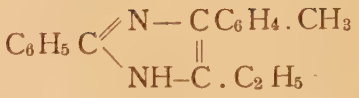
Das salzsaure Salz schmilzt über 300°. Es löst sich leicht in Alkohol und krystallisiert in weichen, wolligen Nadeln.

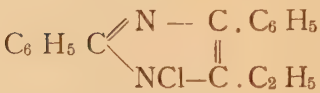
Berechnet: 10,24% Cl.
Gefunden: 9,9 „ „

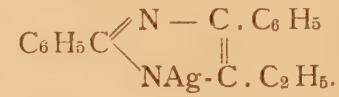
Die aus Benzamidin und α-Brom-n-propylphenylketon resp. α-Brom-n-propylphenylketon dargestellten Verbindungen besassen die den Imidazolen zukommenden Eigenschaften. Basisches Verhalten zeigten sie durch Bildung von salzsauren Salzen bezw. Platindoppelsalzen. Für die sekundäre Naturder Basen sprach einerseits die Bildung von

Chlorimiden, andererseits die Bildung von Metallsalzen.

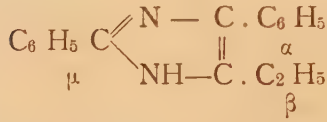




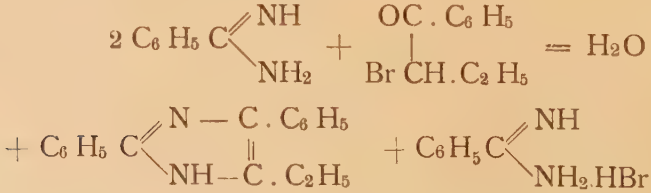




μ-α-Di-Phenyl-β-Äthyl-Imidazol.



2 Moleküle Benzamidin (6 g), aus 7 g salzsaurem Salz gewonnen, wurden in Chloroform aufgenommen und diese Lösung mit Ätzkali getrocknet. Zu der vollkommenen klaren Flüssigkeit gab ich darauf 5 g (1 Mol.) α-Brom-n-propylphenylketon. Alsbald konnte der Beginn der Reaktion durch die auftretende Erwärmung bemerkt werden. Durch mehrstündiges Erhitzen am Rückflusskühler muss die Reaktion zu Ende geführt werden.



Wasser das entstandene bromwasserstoffsaure Salz entfernt wurde. Durch Reiben mit einem Glasstabe wurde die Masse beim Abkühlen fest und bröcklich. Um diese zur Krystallisation zu bringen, löste ich sie in heissem Alkohol, fügte bis zur beginnenden Trübung Wasser hinzu und liess erkalten. Jetzt schieden sich feine weisse, zu Flocken vereinigte Nadeln ab. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol und Wasser blieb der Schmelzpunkt bei 193° konstant. Die Ausbeute betrug 3,5 g. Der in feinen Nadeln krystallisierende Körper ist geruchlos, leicht löslich in Alkokol und Chloroform, schwer löslich in wasserfreiem Äther, unlöslich in Wasser und Lauge.

Analysen:[1] I. 0,1263 g gaben 0,3721 g CO_2 und 0,0798 g H_2O.

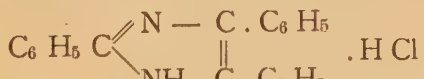
II. 0,1418 g gaben 14,0 ccm Stickstoff bei 22° und 753 mm.

Berechnet für $C_{17}H_{16}N_2$:

C 82,25 %; H 6,45 %; N 11,29 %

Gefunden: „ 81,86 „ „ 7,02 „ „ 11,07 „.

Das salzsaure μ-α-Di-Phenyl-β-Äthyl-Imidazol



wird durch trockenes Salzsäuregas aus einer Lösung der Base in Äther in weissen Flocken ausgeschieden. Der Schmelzpunkt lag bei 142°.

Berechnet für $C_{17}H_{17}N_2Cl$: Cl = 12,47 %

Gefunden: „ 12,12 „.

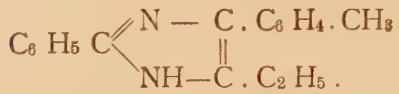
[1]) Analysen des Herrn Laudon.

Das betreffende Chloroplatinat krystallisiert in feinen goldgelben, mattglänzenden Nadeln, die sich beim Kochen mit Wasser zersetzen.

Analyse: 0,1792 g hinterliessen 0,0373 g Pt.

Berechnet für $C_{34}H_{34}N_2PtCl_6$: Pt = 21,5 %
Gefunden: „ 20,8 „.

μ-Phenyl-α-p-Tolyl-β-Äthyl-Imidazol.



Diese, der vorgenannten homologe, Verbindung erhält man auf dieselbe Weise wie angegeben. Als reagierendes Keton wurde α-Brom-n-propyltolylketon verwendet. Aus verdünntem Alkohol krystallisieren feine weisse Nadeln, die bei 215° schmelzen. Auch diese Tolyl-Verbindung zeigt dieselbe Löslichkeit wie das Phenyl-Derivat.

Analyse: 0,1503 g gaben 14,8 ccm Stickstoff bei 23° und 765 mm.

Berechnet für $C_{18}H_{18}N_2$: N = 10,68 %
Gefunden: „ 10,9 „.

Analog der entsprechenden Phenylverbindung erfolgte die Darstellung des

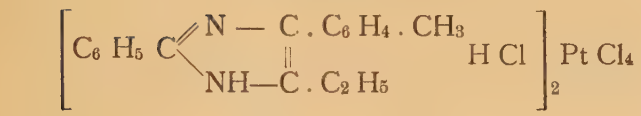
salzsauren μ-Phenyl-α-p-Tolyl-β-Äthyl-Imidazols.

Das aus heissem Wasser sich als weisses Krystallpulver ausscheidende Salz schmilzt bei 205°.

Analyse: 0,1328 g wurden in Wasser gelöst und nach Volhard mit Silberlösung titriert. Verbraucht wurden 4,3 ccm $^1/_{10}$ Silberlösung.

Berechnet für $C_{18} H_{19} N_2 Cl$: Cl = 11,89 %
Gefunden: „ 11,49 „.

Das Platindoppelsalz



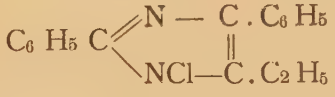
bildet ein gelbes Pulver.

Analyse: 0,1321 g hinterliessen beim Glühen 0,0271 g Pt.

Berechnet für $C_{36} H_{38} N_4 Pt Cl_6$: Pt = 20,87 %
Gefunden: „ 20,5 „.

Den Ersatz des Wasserstoffs der Imidgruppe durch Chlor erreichte ich auf folgende Weise leicht, indem ich Bamberger's Vorschrift befolgte.

μ-α-Di-Phenyl-β-Äthyl-N-Chlorimidazol.



In einem ungefähr 500 ccm fassenden Kolben löste ich 2 g μ-α-Di-Phenyl-β-Äthyl-Imidazol in 10 ccm verdünnter Essigsäure durch Kochen und verdünnte die Lösung aufs zehnfache seines Volumens mit Wasser. Andererseits schüttelte ich in einem

zweiten Kolben Chlorkalk mit Wasser und filtrierte die entstandene konzentrierte Chlorkalklösung. Nachdem hierauf die verdünnte Lösung der Base mit Eis und Kochsalz auf 0^0 abgekühlt war, wurde in dünnem Strahl und stetem Umrühren die Chlorkalklösung zugegeben. Die Temperatur darf 0^0 nicht übersteigen. Die sich ausscheidende gelbe, harzige Masse, welche teilweise fest an der Kolbenwand haftete, wurde auf Thonplatten, durch Absaugen im Exsikkator schnell getrocknet. Es entstand so eine spröde, gelbe Substanz, die sich leicht pulverisieren liess und bei 82^0 schmolz.

Analyse: 0,1304 g lieferten 0,0640 g Ag Cl.

Berechnet für $C_{17} H_{15} N_2 Cl$: Cl = 12,56 %

Gefunden: „ 12,14 „.

Das Chloratom ist zwar leicht beweglich, aber nicht durch Radikale zu ersetzen. —

III.

Einwirkung von Benzamidinsilber auf α-Brom-n-propyltolylketon.

Zur Darstellung des erforderlichen Benzamidinsilbers löste ich 2 Mol. salpetersaures Silber (6,8 g) in ungefähr 50 ccm Wasser und goss diese Lösung in eine Auflösung von 1 Mol. salzsaurem Benzamidin (3,45 g).

$$2\,AgNO_3 + C_6H_5C\begin{matrix}=NH\\ \diagdown NH_2\end{matrix}\,HCl =$$

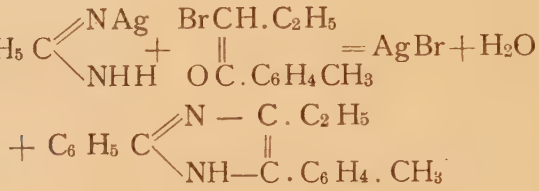
$$= C_6H_5C\begin{matrix}=NAg\\ \diagdown NH_2\end{matrix} + AgCl + 2\,HNO_3$$

Da das gebildete Benzamidinsilber in der entstandenen Salpetersäure gelöst blieb, wurde das Chlorsilber abfiltriert. Aus dem Filtrat schied sich auf Zusatz von Natronlauge das Benzamidinsilber in weissen Flocken ab; dasselbe wurde an der Saugpumpe von der Flüssigkeit getrennt, gut mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Die Ausbeute betrug 4,5 g. Das weisse, in Wasser und Alkohol unlösliche Pulver wurde vor Licht geschützt aufbewahrt.

Zu 2,4 g α-Brom-n-propyltolylketon (1 Mol.) fügte ich 3 g Benzamidinsilber, also etwas mehr als einem Mol. entspricht, setzte etwa 20 ccm wasserfreies Benzol hinzu und kochte die Mischung mit auf-

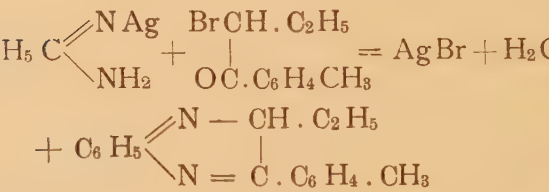
gesetztem Rückflusskühler 24 Stunden lang auf dem Wasserbade. Ich verwendete etwas mehr Benzamidinsilber, um sicher alles Keton in Reaktion zu bringen, das sonst die Reinigung des Reaktionsproduktes erschwert hätte.

Die Umsetzung konnte nach folgenden zwei Gleichungen verlaufen:



A. $C_6H_5C(=NAg)NHH + BrCH(C_2H_5)C(=O)C_6H_4CH_3 = AgBr + H_2O$

$+ C_6H_5C(=N-C(C_2H_5))NH-C(=)C_6H_4.CH_3$



B. $C_6H_5C(=NAg)NH_2 + BrCH(C_2H_5)C(=O)C_6H_4CH_3 = AgBr + H_2O$

$+ C_6H_5C(=N-CH(C_2H_5))N=C(-)C_6H_4.CH_3$

Nachdem das entstandene Bromsilber- und das eventuell noch vorhandene Benzamidinsilber abfiltriert worden war, wurde die Benzollösung eingedampft. Das hierbei zurückbleibende Produkt war nur teilweise in Alkohol löslich; es schieden sich nach Zusatz von Wasser aus dieser Lösung Krystalle ab, welche zwischen 210—212° schmolzen, deren geringe Menge jedoch eine weitere Untersuchung unmöglich machte. Der in Alkohol unlösliche Teil erwies sich als Silbersalz des gebildeten Kondensationsproduktes.

Analyse: 0,1296 g hinterliessen 0,0384 g Ag.

Berechnet für $C_{18}H_{17}N_2Ag$: Ag = 29,26 %

Gefunden: „ 29,62 „

Bei einem zweiten Versuch verwendete ich den Molekulargewichten entsprechende Mengen, in dem ich 4,8 g α-Brom-n-propyltolylketon auf 4,5 g Benzamidinsilber einwirken liess. Nach Zusatz von wasserfreiem Benzol kochte ich wiederum die Mischung und stellte sie längere Zeit beiseite. Es hatten sich nun weisse Krusten abgeschieden. Nachdem das Benzol abgegossen war, wurde der Kolbeninhalt mit Alkohol ausgekocht und das Bromsilber abfiltriert. Nach Verdünnen der alkoholischen Lösung mit Wasser krystallisierten nach einiger Zeit feine weisse Nadeln aus, welche nach nochmaligem Umkrystallisieren bei 215° schmolzen.

Es war also, wie der Schmelzpunkt zeigte, keine der beiden unter **A** und **B** angegebenen Verbindungen, sondern das oben beschriebene μ-Phenyl-α-p-Tolyl-β-Äthyl-Imidazol entstanden.

Analyse: 0,1093 g lieferten 0,3309 g CO_2 und 0,0705 g H_2O.

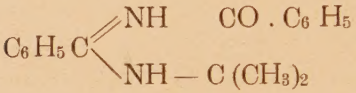
Berechnet für $C_{19}H_{18}N_2$: C = 82,44 %; H = 5,87 %

Gefunden: „ 82,56 „ „ 7,16 „.

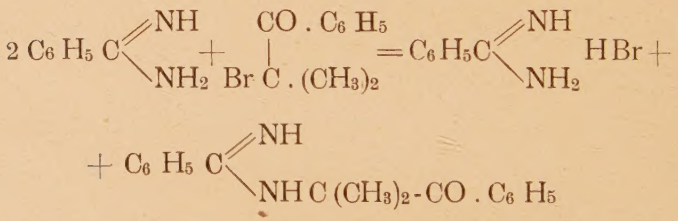
IV.

Einwirkung von Bromisopropylphenylketon auf Benzamidin.

Benzamidino-Isopropylphenylketon.



Zu 5 g Bromisopropylphenylketon [$(CH_3)_2 C Br CO . C_6 H_5$ (1 Mol.) fügte ich 6 g (2 Mol.) in Chloroform gelöstes Benzamidin. Das Gemisch, welches sich von selbst schwach erwärmte, wurde in einem kleinen Kolben am Rückflusskühler 3 Stunden lang gekocht. Die Reaktion verlief nach folgender Gleichung:



Das nach dem Abdunsten des Chloroforms zurückbleibende gelbe Öl wurde mit Wasser gut ausgewaschen. Durch Abkühlen erstarrte das Öl zu einer amorphen, körnigen Masse. Öfters konnte das Festwerden erst dadurch erreicht werden, dass das Produkt längere Zeit getrocknet wurde. Aus verdünntem Alkohol krystallisierten watteähnliche Flocken von kleinen Krystallnadeln aus; sie schmolzen bei

172°. Jene Verbindung ist leicht löslich in Alkohol, Äther und Benzol, schwer in Wasser und Petroläther.

Analysen:[1] I. 0,1729 g gaben 0,4857 g CO_2 und 0,1122 g H_2O.

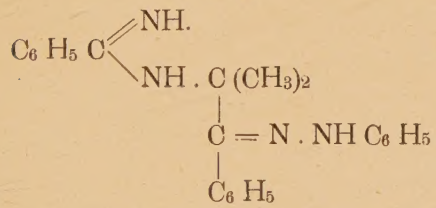
II. 0,1479 g gaben 14,4 ccm Stickstoff bei 23° und 764 mm.

Berechnet für $C_{17}H_{18}ON_2$:

C = 76,69 %; H = 6,77 %; N = 10,53 %

Gefunden: „ 76,61 „; „ 7,18 „; „ 10,8 „.

Phenylhydrazon des Benzamidino-Isopropylphenylketon.



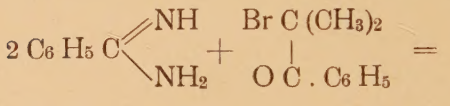
Eine kleine Menge des Benzamidin-isopropylphenylketons wurde mit Phenylhydrazin übergossen und mehrere Stunden im Wasserbade erwärmt. Um den Überschuss des Phenylhydrazins zu binden, setzte ich verdünnte Essigsäure hinzu und erwärmte wiederum, wobei die anfangs trübe Flüssigkeit klar wurde. Nach dem Erkalten hatten sich dunkle Öltröpfchen abgeschieden. Ich goss die Flüssigkeit ab, spülte mehrmals mit Wasser nach und löste das harzige Produkt in Alkohol. Aus dieser Lösung schieden sich gelbgefärbte Nadeln aus, deren Schmelzpunkt, nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol, bei 110° lag.

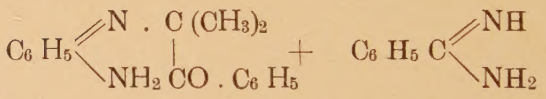
[1]) Analysen des Herrn Laudon.

Analyse: 0,1259 g gaben 0,3564 g CO_2 und 0,0799 g H_2O.

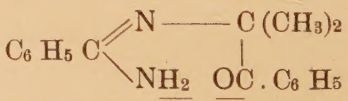
Berechnet für $C_{23}H_{24}N_4$: C = 77,52 %; H = 6,74 %
Gefunden: „ 77,2 „ „ 7,05 „

Bei der Aufstellung der Formel für das Benzamidino-Isopropylphenylketon war zu berücksichtigen, dass die Reaktion auch in anderem Sinne hätte verlaufen können, dass nämlich das Brom mit dem Wasserstoffatom der Imidgruppe ausgetreten wäre:





Bei Annahme dieser Formel war es nicht unmöglich, einen Austritt von Wasserstoff und Sauerstoff als Wasser zu bewirken und zwar nach folgendem Schema:



Alle diesbezüglichen Versuche, die ich auf die verschiedenste Weise mit und ohne wasserentziehende Substanzen anstellte, waren resultatlos. Es zeigte die Bildung eines Silbersalzes die Anwesenheit einer Imidogruppe, und so kann die Umsetzung nur wie oben angegeben verlaufen sein.